

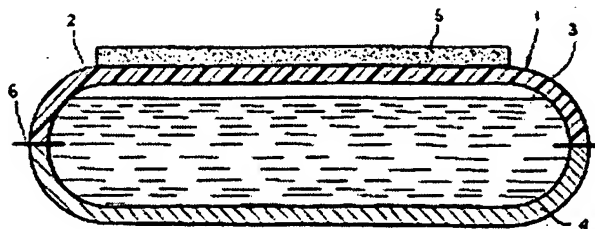
PROCESS FOR PRODUCING LAYERED MEDICINE FORM OF PROLONGED EFFECT CONTAINING AGENT RESORPTING THROUGH EPIDERMIS

Patent number: HU44707
Publication date: 1988-04-28
Inventor: MAHR LAJOS; KOVACS GABOR; FEKETE PAL;
PALLOS LASZLO; BARTHA IREN
Applicant: MUANYAGIPARI KUTATO INTEZET; EGYT
GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR
Classification:
- **International:** A61K9/70; A61K9/70; (IPC1-7): A61L15/06
- **European:** A61K9/70E
Application number: HU19860004117 19860926
Priority number(s): HU19860004117 19860926

Report a data error here

Abstract not available for HU44707
Abstract of corresponding document: **US4814174**

The invention relates to a transdermal laminated pharmaceutical composition (plaster) having prolonged effect, wherein one or more storing layer(s) comprising the active ingredient, an ethylene/vinyl acetate copolymer regulating layer and an adhesive layer are applied onto the carrier. The pharmaceutical composition is prepared by coupling a carrier comprising the active ingredient with a regulating layer consisting of an ethylene/vinyl acetate copolymer foil having a vinyl acetate content of 2-40 molar %. The foil is previously irradiated in a thickness of 100-300 μm with a high-energy irradiation in a dose of 1-15 Mrad-preferably with electron radiation-and thereafter stretched at 80 DEG - 90 DEG C. to a thickness of 2-200 μm . The system comprising the carrier and the regulating layer is subsequently coupled with an adhesive layer.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) (4117/86)

(22) A bejelentés napja: 86. 09. 26.

BEST AVAILABLE COPY

(41) (42) Közzététel napja: 88. 04. 28.

(45) A leírás megjelent: 89. 05. 30.

P9902477
(11) (13)
196 317B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl. 4:
A 61 L 15/06



Feltaláló(k): (72)

dr. Máhr Lajos, 25 %, dr. Kovács Gábor, 25 %, dr. Fekete Pál, 30 %, dr. Pallos
László, 10 %, dr. Bartha Irén, 10 %, Budapest, HU

Szabadalmas: (73)

Műanyagipari Kutató Intézet, EGIS
Gyógyszergyár, Budapest, HU

(54)

ELJÁRÁS BŐRÖN KERESZTÜL FELSZÍVÓDÓ HATÓANYAGOT TARTALMAZÓ,
TARTÓS HATÁSÚ, RÉTEGELT GYÓGYSZERFORMA ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás bőrön keresztül felszívódó hatóanyagot tartalmazó, tartós hatású, rétegelt gyógyszerforma (tapasz) előállítására, amelynél a hordozóra hatóanyag tartalmú tárolórétege(ke)t, egy etilén/vinil-acetát kopolimer szabályozó réteget és egy ragasztó réteget visznek fel.

A gyógyszerformát úgy állítják elő, hogy a hatóanyagot tartalmazó hordozót olyan szabályozó réteggel társítanak, amely 2-40 mol% vinil-acetát, etilén/vinil-acetát kopolimer fólia. A fóliát előzetesen 100-300 µm vastagságban, 0,1-1,5-105 Gy dózissal nagyenergiájú, célszerűen elektronsugárzással kezelnek, majd 80-90 °C-on 2-200 µm vastagságúra nyújtják.

BEST AVAILABLE COPY

A találmány tárgya eljárás bőrön keresztül felszívódó hatóanyagot tartalmazó, tartós hatású, rétegelt gyógyszerforma (tapasz) előállítására, amelynél a hordozóra hatóanyag tartalmú tárolórétege(ke)t, egy etilén/vinil-acetát kopolimer szabályozó réteget és egy ragasztó réteget viszünk fel.

Ismerteselek olyan eljárások, melyek a bőrön keresztül felszívódó, tartós hatású gyógyszerformák előállításánál szintetikus polimereket alkalmaznak, általában azzal a fő céllal, hogy a formák egyenletes és tartós hatóanyagleadását biztosítsák. Ezek a formák tartalmaznak egy, a hatóanyag tárolására szolgáló réteget, melyből a hatóanyag a bőrfelület irányába diffundálhat és amennyiben ez a réteg nem alkalmas a bőrfelületre történő rögzítésre, akkor egy külön ragasztó réteget is. Az ismert eljárások szerint előállított ilyen formák tartalmazhatnak ezen kívül egy olyan, a hatóanyag számára átjárható réteget is, mely a tároló réteg és a bőr közé iktatva, a hatóanyagnak a diffúzió sebességét szabályozza. Azok a transzdermális formák, melyek az ismert eljárások szerint készülnek, általában tartalmaznak még egy olyan polimerből és/vagy fémből álló réteget is, mely a tároló réteghöz csatlakozik és a formának a bőrrel ellentétes oldali lefedésére szolgál. Ilyen transzdermális formák előállításával számos szabadalmi leírás foglalkozik.

A hatóanyag-tároló réteg polimer anyaga a hatóanyagtól függően, eljárásoként változik.

Nem ragasztó tulajdonságú tároló rétegeket alkalmaznak azok az eljárások, melyeket a 3 946 106, 3 992 518 és 4 053 580 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli, a 82 146 711 és 83 11 136 sz. japán és 3 319 469 sz. Német Szövetségi Köztársaság-beli szabadalmi leírások ismertetnek. Ezen eljárásokkal készült formák közös jellemzője, hogy tartós hatásúak, de a hatóanyag időben állandó leadási sebességét nem biztosítják.

Ragasztó tulajdonságú tároló rétegeket javasolnak azokban az eljárásokban, melyeket a 82 42 619, 82 59 977, 82 75 917, 82 107 155, 82 123 117, 82 125 753 és 82 179 271 sz. japán szabadalmi leírások ismertetnek. Ezekkel az eljárásokkal előállított formák is biztosítják a tartós hatást, de a hatóanyag egyenletes leadása így sem érhető el. A hatóanyag leadását szabályozó réteg alkalmazásával az 59 84 811, 59 84 813 és 81 24 733 sz. japán, valamint a 32 01 034 sz. holland szabadalmi leírásokban ismertett eljárások a forma tartós hatása mellett annak egyenletes hatóanyag leadását is biztosítják. Ezekben a formákban azonban a szabályozó polimer réteg minőségét a hatóanyag minőségétől függően kell kiválasztani.

A szabályozó réteget alkalmazó eljárásoknál nem előnyös, hogy az abból időegység alatt leadott hatóanyag mennyisége csak a forma felületének változtatásával szabályozható. Ez dózozási problémákat okozhat, illetve a terápiás szint fenntartásához esetenként elviselhetetlenül nagy felületű formák szükségesek.

A találmány célja, hogy az ismertett eljárásokban alkalmazott polimer rétegek, különösen a szabályozó

polimer rétegek előnyeinek megtartásával, olyan transzdermális formák előállítását tegye lehetővé, melyek a forma felületének változtatása nélkül is biztosítják a terápiás szint eléréséhez szükséges és elégséges egyenletes hatóanyag leadást.

A találmány alapja az a felismerés, hogy ha nagy-energiájú (pl. gamma vagy elektron) sugárzással kezelt, majd megnyújtott etilén/vinil-acetát kopolimer fóliát transzdermális gyógyszer formában szabályozó rétegeként alkalmazunk, az a sugárkezelés és nyújtás mértékétől függően befolyásolja a rajta keresztül időegység alatt átdiffundáló hatóanyag mennyiségét.

A találmány továbbá azon a felismerésen is alapul, hogy egy besugárzott és nyújtott etilén/vinil-acetát kopolimer fóliát alkotó etilén és vinil-acetát monomer egységek egymás közötti aránya is hatással van a fólián időegység alatt átdiffundáló hatóanyag mennyiségére és e hatás irányát és nagyságát a hatóanyag hidrophil, illetve hidrophób jellege is befolyásolja.

Azt találtuk továbbá, hogy a polimerben levő monomerek arányán kívül jelentősen befolyásolja az aktív anyag leadást – azonos monomer arány esetén – a szabályozórétegben levő polimer molekulatömege.

Tehát az előzőekben említett három tényező gondos összehangolása révén lehetőség nyílik, hogy egy adott hatóanyag esetében a felületen időegység alatt átdiffundáló hatóanyag mennyiségét úgy válasszuk meg, hogy az a kívánt terápiás hatás eléréséhez megfelelő legyen.

A találmány tárgyát képező eljárásban tehát egy olyan, nagyenergiájú sugárzással kezelt, majd megnyújtott etilén/vinil-acetát kopolimer fóliát alkalmazunk szabályozó rétegeként, mely a hatóanyag minőségétől és a terápiás szinttől függő mennyiségi arányban tartalmazza az etilén és vinil-acetát monomereket, illetve ezektől függően választjuk meg a polimer molekulatömeget.

A találmány szerinti eljárásban etilén/vinil-acetát kopolimer fóliaként olyan laminárisan kialakított terméket használunk, melynek vinil-acetát tartalma: 2–40 mol%, vastagsága nyújtás előtt: 100–300 µm, folyási indexe (190/2.16): 2–20 g/10 perc érték között van.

A találmány tárgya tehát eljárás bőrön keresztül felszívódó hatóanyagot tartalmazó, olyan tartós hatású gyógyszerforma (tapasz) előállítására, amelynél az impermeábilis, 50–300 µm vastagságú fém és/vagy polimer hordozó rétegre hatóanyag(ka)t 1–20 %-ban tartalmazó tárolórétege(ke)t, erre szabályozó réteget és végül egy 5–100 µm vastagságú öntapadó ragasztó réteget viszünk fel.

A találmány szerinti eljárásra az jellemző, hogy szabályozó rétegeként olyan 2–40 mol% vinil-acetát tartalmú etilén/vinil-acetát kopolimer fóliát alkalmazunk, melyet előzetesen, 100–300 µm vastagságú formájában 1–15 Mrad dózisu, nagyenergiájú, célszerűen elektron sugárzással kezelünk, majd ezt követően 90 °C-on történő hőkezelés közben 2–200 µm vastagságúra megnyújtunk.

A besugárzásra kerülő etilén/vinil-acetát kopolimer fólia vastagságát célszerűen úgy választjuk meg, hogy az ne haladja meg a nagyenergiájú sugárzás behatolási

BEST AVAILABLE COPY

mélységét. Ez esetben a hőkezelés és nyújtás után a polimer szabályozó réteg teljes keresztmetszetében fejti ki diffúziógátló hatását.

Azonban úgy is eljárhatunk, hogy olyan vastag kopolimer fóliát alkalmazunk, hogy a sugárzás behatolási mélysége a fólia vastagságának csak tört része (pl. fele vagy akár tizede) legyen. Ez esetben a megnyújtott fólia szabályozó (diffúziógátló) hatása arányos az átsugárzott réteg vastagságával.

A nyújtás mértékével is befolyásolhatjuk a szabályozó fólia hatóanyagvisszatartó hatását, amennyiben nagyobb hatóanyag molekulák esetében 100/200 vagy 100/250, míg kisebb hatóanyag molekulák esetében 100/150 arányú nyújtást használunk. Hidrofil jellegű hatóanyagok (terbutalin-szulfát) esetében célszerűen nagyobb (20–30 mol%) vinil-acetát tartalmú, míg hidrofób jellegű hatóanyagok (pl. nitroglicerín) esetében nagyobb etilén tartalmú, tehát kisebb (10–15 mol%) vinil-acetát tartalmú kopolimer fóliát sugárzunk be.

A besugárzásra kerülő fóliát olyan etilén/vinil-acetát kopolimerből is készíthetjük, melyhez a fólia-képzés (pl. extrúzió) előtt – nagyon hidrofil hatóanyag esetében – poli/vinil-acetát homopolimert, míg nagyon hidrofób hatóanyag esetén polietilén homopolimert keverünk. A homopolimerek jelenléte a szabályozó fóliában annak átjárhatóságát befolyásolja.

A találmány szerinti célszerű úgy eljárunk, hogy a tárolórétegbe a hatóanyag mellé olyan adalékokat keverünk, melyek a hatóanyag egyenletes áthatolását a szabályozó rétegen megkönnyítik (ilyenek pl. a glicerín, a vazelinolaj), illetve elősegítik a bőrön keresztül történő felszívódást (ilyenek pl. a dimetil-szulfoxid, a kapszaicin).

A találmány szerinti eljárásban alkalmazott tárolóréteg szoba-, illetve testhőmérsékleten lehet szilárd, gélszerű (pl. poli/vinilalkohol) vagy zselatin jelenlétében, vagy megfelelő viszkozitására beállított cseppfolyós (pl. glicerines hatóanyagoldat, vizes vagy olajos emulzió és szuszpenziók esetében) halmazállapotú. Az utóbbi esetben az szükséges, hogy a forma tároló rétege a réteg síkjában hegesztési varrattal vagy ragasztással záródjék.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszer forma egyes rétegei egymáshoz – és alkalmazáskor a bőrhez – légrés nélkül csatlakoznak. Amennyiben az egyes rétegek közötti adhézió ehhez nem elegendő, akkor ezt köztes ragasztó réteggel kell biztosítani. Olyan ragasztó réteget kell azonban alkalmazni, amely az aktív anyag számára átjárható. Célszerűen akrilát alapú, vizes bázisú, öntapadó ragasztót használhatunk erre a célra. A forma hátoldali lezárására a hatóanyag és a formában levő egyéb kismolekulájú anyagok számára átjárhatatlan réteg szolgál, mely célszerűen polimerrel vagy polimerekkel (így pl. poli/vinilidén-kloriddal, poliolefinekkel, poli/vinil-kloriddal) kasírozott alumíniumfólia lehet.

A találmány szerinti eljárás során, a forma felépítésekor nem használhatók olyan anyagok, melyek a hatóanyaggal kémiai kölcsönhatásba lépnek. A felhasználható anyagok (pl. kismolekulájú adalékok) fizikai kölcsönhatásba (pl. korlátozott duzzadás) is csak a tároló és a szabályozó rétegek anyagával léphetnek.

Egy előnyös foganatosítási mód szerint a hatóanyag 1–20 g-nyi mennyiségét tartalmazó 100 g tömegű tároló réteghez polimerrel kasírozott alumínium fóliát csatlakoztatunk. Ez történhet az alumínium fóliára történő felöntéssel, illetve a fóliához történő ragasztással. A tárolóréteg másik oldal felületére csatlakoztatjuk a sugárkezelt és nyújtott szabályozó fóliát. Ez történhet öntapadó felületű tároló mátrix esetén ráhengerléssel, egyéb szilárd mátrix vagy tasak esetén ragasztással. Folyékony tároló réteg alkalmazása esetén a hegesztett tasak egyik vagy mindkét oldala készülhet a találmány szerinti eljárásban leírt szabályozó kopolimer fóliából. A szabályozó fólia felületére rétegöntéssel kerül a bőrre történő rögzítést szolgáló ragasztó réteg, mely öntapadó tulajdonságú. A találmány szerinti eljárással készült transzdermális forma e rögzítő ragasztó rétegét önthetjük a záró fóliának – ez esetben a tároló rétegen túlnyúló – szabad felületére is, amikor a formán pl. körkörös elhelyezkedő ragasztó a szabályozófóliát közvetlenül a bőrre szorítja.

A találmány szerinti eljárásban a besugárzásra kerülő, megfelelő összetételű etilén/vinil-acetát kopolimer fóliát elő lehet állítani porból vagy granulátumból (homopolimer hozzákeverése esetén), halmazból a műanyagiparban szokásos fóliaképzési eljárásokkal, vagyis öntéssel, kicsapással, extrúzióval, fólia fúvással. Ezek közül a legcélszerűbb az extrúzió alkalmazása.

A találmány szerinti eljárás főbb előnyei a következők:

a) Az eljárás egymástól polaritásban (hidrofil/hidrofób jellegben) és molekula méretben jelentősen eltérő gyógyszer hatóanyagok hatásos formálására is alkalmazható.

b) Az eljárás a különböző iparágakban alkalmazott szokásos berendezések megfelelő kombinációjával technológiailag egyszerűen kivitelezhető.

c) Az eljárással nyert forma a hatóanyag tartós és egyenletes adagolását egyszerre biztosítja.

d) Az eljárás alapján előállított formával pontosan beállítható az a dózis, mely a terápiás szint szempontjából optimális.

e) Az így előállított forma anélkül is biztosítja a tartós és egyenletes leadást, hogy a tároló rétegben a hatóanyag koncentrációját feleslegesen megnöveljék. (A forma egyenletes hatásának időbeli hatására és a tároló réteg kimerülésének időpontja egybeeshet.)

f) Az eljárás szükségtelenné teszi a forma felületének növelését, megfelelő leadási dózisok érhetők el e nélkül is.

g) Az eljárással nyert forma változatlan összetételű szabályozó fólia alkalmazásával is lehetővé teszi ugyanazon hatóanyag különböző dózisú adagolását.

h) Az eljárás szerint készített forma képes azonos felületről különböző hatóanyag mennyiséget juttatni a bőrre, miáltal szükségtelenné teszi gyártó berendezések időigényes és költséges átállítását.

i) Az eljárással ugyanazon típusú szabályozó fóliát használhatunk különböző hatóanyagok transzdermális formáinak előállításakor.

A találmány szerinti eljárást az alábbi kiviteli példákkal mutatjuk be.

1. példa

Háromrétegű (Triplex) fólia – amely 60 μ polietilén (PE), 15 μ Al és 20 μ biorientált polipropilén (BOPP) rétegből áll – PE oldalára 0,8 g nitroglicerint tartalmazó mátrixot rétegelünk. A mátrixot 13,75 g 10 tömeg% nitroglicerint tartalmazó laktóz, 16,5 g laktóz, valamint 13,75 g 10 tömeg%-os polietilén-glikol-400 vizes oldatának, dörzsmozsárban történt összekeverésével nyertük. A mátrixra szabályozó fóliát helyezünk, amelyet etilén/vinil-acetát kopolimer granulátum alapanyagból (vinil-acetát mol% = 8–10; folyási index (190/2,16) = 2–3 g (10 perc) extrudáltunk 120 μ vastagságúra, és elektromosítón 6,05 μ A/cm² áramsűrűséggel, 6 sec időtartamig besugároztunk, négy löketben. Az adott dózis 1,2 $\cdot 10^5$ Gv volt, amely a fóliát 40 %-ban térhálósította (ASTM D 2765 szerint mérve). A továbbiakban a fóliát 90 °C-os vízfürdőn melegítve 100/150 arányú hosszirányú nyújtásnak vetjük alá. Ennek hatására a fólia 70 μ vastag lesz. A szabályozó fóliát és a Triplex fólia PE felét fóliahegesztővel összehesztjük 180 °C-on úgy, hogy a mátrix a keletkező „zacskó”-ban maradjon és a kialakuló „zacskó” etilén/vinil-acetát kopolimerrel (EVA) borított felülete 10 cm². A „zacskó” EVA felületét vizes bázisú, akrilát alapú öntapadó ragasztóval kenjük be. Ennek szárazanyag tartalma: 56,5–57 tömeg%; pH-ja: 7,5–8, sűrűsége: 0,886 g (cm³).

Az így kialakított formából, Prakash R. Keshamy and Yie W. Chiem (Drug Development and Industrial Pharmacy, 1984. 10/6, 883–913) szerint in vitro mérve az aktívanyag leadási sebesség 2,6 $\cdot 10^{-5}$ g/cm² h volt és ez 48 óráig állandó volt. Ez 24 óra alatt 6 mg nitroglicerint leadását tette lehetővé 10 cm² felületről.

2. példa

Az 1. példa szerint felépített társított rendszert állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy a szabályozó fóliát eltérő összetételű etilén/vinil-acetát kopolimer granulátum alapanyagból (vinil-acetát mol% = 27–30; folyási index 190/2,16 = 17–25 g/10 perc) extrudáljuk 150 μ vastagságúra. A fóliát 1,5 $\cdot 10^5$ Gv-vel sugározzuk be az 1. példában megadott feltételek mellett, ötször egymás után (öt löketben). A térhálósodás mértéke: 70 %. A besugárzott fóliát 90 °C-on 100/200 arányban nyújtjuk. Az így előállított forma in vitro mérések szerint 4,2 $\cdot 10^{-5}$ g/cm² h állandó sebességgel, 36 óráig keresztül adja le a nitroglicerint. Ez lehetővé teszi 24 óra alatt 10 mg nitroglicerint leadását 10 cm² felületről.

3. példa

Az 1. példa szerint felépített társított rendszert állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy a szabályozó réteget eltérő összetételű etilén/vinil-acetát kopolimer granulátum alapanyagból (vinil-acetát mol% = 8–10; folyási index 190/2,16 = 2–3 g (10 perc) extrudáljuk 200 μ vastagságúra. 1,5 $\cdot 10^5$ Gy-vel sugározzuk be a fóliát az 1. példában megadott feltételek mellett,

ötször egymás után (öt löketben). A térhálósodás mértéke: 70 %. A fóliát nyújtás nélkül alkalmazzuk. A kapott forma in vitro mérések szerint 1,04 $\cdot 10^{-5}$ g/cm² h állandó sebességgel adja le a nitroglicerint 48 óráig keresztül. Ez lehetővé teszi 24 óra alatt 2,5 mg nitroglicerint leadását 10 cm² felületről.

4. példa

Az 1. példa szerint felépített társított rendszert állítjuk elő, azzal a különbséggel, hogy a szabályozó réteget eltérő összetételű etilén/vinil-acetát kopolimer granulátum alapanyagból (vinil-acetát mol% = 18–20; folyási index 190/2,16 = 2–3 g (10 perc) extrudáljuk 150 μ vastagságúra, amelyet az 1. példában megadott feltételek között 1,5 $\cdot 10^5$ Gy-vel sugározzuk be ötször egymás után (5 löketben). A térhálósodás mértéke: 70 %. A fóliát 90 °C-on 100/200 arányban hosszirányban megnyújtjuk. A kapott 70 μ vastagságú fóliát alkalmazzuk szabályozó membránként. A kapott forma in vitro mérések szerint 9,84 $\cdot 10^{-5}$ g/cm² h állandó sebességgel adja le a nitroglicerint 18 óráig keresztül. (A leadás linearitása ebben az esetben javítható a nitroglicerint mennyiségének növelésével a tárolórétegben.) Ez a leadási sebesség lehetővé teszi 24 óra alatt 23 mg nitroglicerint leadását 10 cm² felületről.

5. példa

Egy 18X14 cm felületű szélezett kétrétegű fóliának – amely 20 μ vastag Al, valamint 20 μ vastag biorientált polipropilén (BOPP) fóliából áll – alumínium oldalára 45 g diszperziót öntünk. A diszperziót úgy nyerjük, hogy 45 g 50 tömeg% szárazanyag-tartalmú, 60 tömeg% vinil-acetát és 40 tömeg% dibutil-maleátot tartalmazó vizes polimer emulzióhoz 3 g glicerint és 14 g 10 tömeg% nitroglicerint tartalmazó laktózt keverünk. Az így kapott diszperziót vízszintezett lapon beszárítjuk, légszáraz állapotig. Szárítás után 50 μ vastag akrilát alapú, vizes bázisú öntapadó ragasztót rétegzünk fel, amelynek segítségével az 1. példában leírt szabályozó fóliát rögzítjük a rétegeken. A szabályozó fóliát a bőrre történő rögzítés céljából öntapadó ragasztóval kenjük be (lásd 1. példa). Az előzőek szerint előállított 18X14 cm lapot, 10 cm² felületű formákká daraboljuk. Az in vitro mérési eredmények szerint az aktív anyagleadás sebessége 2,5 $\cdot 10^{-5}$ g/cm² h volt és állandó maradt 60 óráig keresztül. Az eredmény összhangban van az 1. példánál tapasztaltakkal, ami nem meglepő, ugyanis ugyanazt a szabályozó fóliát alkalmaztuk. A hosszabb linearitás a tárolóréteg nagyobb nitroglicerint tartalmára (50 mg/10 cm²) vezethető vissza.

6. példa

Az 5. példában ismertetett módon építjük fel a rétegeket egészen a szabályozó fólia felragasztásáig, azzal a különbséggel, hogy aktív anyagként 2-törtször

butilamino-1-(3,5-dihidroxifenil)-etanolt alkalmazunk 0,7 g-nyi mennyiségben. A szabályozó fóliát a következő módon készítjük: etilén/vinil-acetát kopolimer granulátum alapanyagból (vinil-acetát mol% = 18–20; folyási index 190/2,16 = 2,3 g (10 perc) granulátumot 10 tömeg%-nyi mennyiségben, mechanikus úton keverjük vinil-acetát homopolimerrel. A keverékhől 150 μ vastagságú fóliát extrudálunk, besugározzuk az 1. példa szerint ötszörösen (öt löketben) $1,5 \cdot 10^5$ Gy dózissal, (térhálósodás mértéke: 40 %), majd 90 °C-on 100/200 arányú hosszirányú nyújtásnak vetjük alá. A kapott 70 μ vastag szabályozó fóliát az 5. példában ismertetett módon rögzítjük és látjuk el öntapadó ragasztóval. A 10 cm² felületű forma aktívanyag leadási sebessége 48 órán keresztül $8 \cdot 10^{-6}$ g/cm² h volt. Ez 24 órán keresztül 2 mg hatóanyag leadását teszi lehetővé.

7. példa

Az 1–6. példákban leírt formák bőrre rögzítését oly módon végezzük, hogy a záró réteg felől öntapadó ragasztó szalaghoz rögzítjük a formákat úgy, hogy az öntapadó ragasztó szalag túlérjen a formán, minden oldalon legalább 1 cm-nyire. Így a szabadon maradó öntapadó réteg rögzíti a formát a bőrre és a bőr saját nedvességtartalma közvetlen kontaktust létesít a bőr és a forma között. A rögzítés módjának ilyen megváltoztatása nem befolyásolja a formák egyéb jellemzőit.

Az előző példák szerint előállított formákat összehasonlítva egyéb eljárások alapján, hasonló célra előállított formákkal a következőket tapasztalhatjuk:

Forma (gyártó)	Felület (cm ²)	Leadott nitroglicerín (mg/24h)
Transderm-Nitro-5 (CIBA)	10	5
Transderm-Nitro-10 (CIBA)	20	10
Nitro-Dur-5 (Key)	5	2,5
Nitro-Dur-10 (Key)	10	5,0
Nitro-Dur-15 (Key)	15	7,5

	Forma (gyártó)	Felület (cm ²)	Leadott nitroglicerín (mg/24h)
5	Nitro-Dur-20 (Key)	20	10
	Nitrodisc-16 (Searle)	8	5
10	Nitrodisc-32 (Searle)	16	10
	3. példa szerinti	10	2,5
	1. példa szerinti	10	5
15	2. példa szerinti	10	10
	4. példa szerinti	10	23

20 Az adatok a Nil. Parikh, A. Babar, F. M. Plakogiannis Pharm. Acta. Helv. 60. Nr. 2. (1985) cikkből valók.

25 A táblázatból kitűnik, hogy minden eddig ismert készítménynél a leadott aktívanyag mennyiségét a készítmény felületének változtatásával szabályozzák. Amennyiben az aktívanyag dózisát duplájára akarják növelni, a forma hasznos felületét is meg kell kétszerezniük. A forma méretének változtatása a találmány alapján készített társított rendszerek segítségével elkerülhető, mivel 10 cm² felületről 2,5–23 mg közötti nitroglicerín hatóanyag adható le a szükséges terápiás szintnek megfelelően.

35 Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás bőrön keresztül felszívódó hatóanyagot tartalmazó, tartós hatású, rétegelt gyógyszerforma előállítására hordozóra felvitt, hatóanyagot tartalmazó tárolóréteg(ek)ből, szabályzó rétegből és ragasztó rétegből, *azzal jellemezve*, hogy szabályzó réteggént olyan 2–40 mol% vinil-acetát tartalmú etilén/vinil-acetát kopolimer fóliát alkalmazunk, amelyet előzetesen 100–300 μ m vastagságban $0,1-1,5 \cdot 10^5$ Gy dózisú nagyenergiájú, célszerűen elektronsugárással kezelünk, majd 80–90 °C-on 2–200 μ m vastagságúra megnyújtunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az etilén/vinil-acetát kopolimer fóliát a besugárzás után 80–90 °C-on 70–120 μ m vastagságúra nyújtjuk.

Ábra nélkül